FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 Nº 653

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

IMHOFF CLAUDE-YVES

Né le 2 Juin 1933 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION à L'ETUDE DE

L'ETHIONAMIDE

DANS LA

TUBERCULOSE INTESTINALE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DOMART

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

IMHOFF CLAUDE-YVES

Né le 2 Juin 1933 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

BIBLIOTHÈQUE

CONTRIBUTION à L'ETUDE DE

L'ETHIONAMIDE

DANS LA

TUBERCULOSE INTESTINALE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DOMART

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN . . . . . L. BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

P R O F E S S E U R S

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
ANATOMIE	DELMAS (A.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	DELARUE (J.)
ANESTHESIOLOGIE	BAUMANN (J.)
BIOCHIMIE MEDICALE	JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MEDICALE	FAUVERT (R.)
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE	BERNARD (J.)
EMBRYOLOGIE	GIROUD (A.)
HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE (Leriboisière)	N ...
HISTOLOGIE	VERNE (J.)
HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE	JOANNON (P.)
MEDECINE DU TRAVAIL	DESOILLE (H.)
MEDECINE LEGALE	PIEDELIEVRE (R.)
MICROBIOLOGIE (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
PARASITOLOGIE	GALLIARD (H.)

	MM.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	HUGUIER (J.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	LAVIER (G.)
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE	MERKLEN (F.P.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MILLIEZ (P.)
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	TURIAF (J.)
PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES	BOUDIN (G.)
PHARMACOLOGIE	CHEYMOL (J.)
PHYSIOLOGIE	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
PHYSIOLOGIE & PATHOLOGIE OBSTETRICALE	LEPAGE (F.)
PHYSIQUE MEDICALE	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
RADIOLOGIE MEDICALE	DESGREZ (H.)
TECHNIQUE CHIRURGICALE & CHIRURGIE EXPERIMENTALE	N ...
THERAPEUTIQUE	CONTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

BIOCHIMIE MEDICALE	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
BIOLOGIE MEDICALE	BOURLIERE (F.)
EMBRYOLOGIE	TUCHMANN (H.)
HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE	DEPARIS (M.)
PARASITOLOGIE	BRUMPT (L.C.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	LAURENCE (G.)
PHARMACOLOGIE	LEVY (Melle J.)
PHYSIOLOGIE	PARROT (J.)
PHYSIQUE MEDICALE	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

CLINIQUE CARCINOLOGIQUE CHIRURGICALE (Necker)		REDON (H.)
CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (Broussais)		MOUQUIN (M.)
CLINIQUES CHIRURGICALES	Beaujon	LORTAT-JACOB (J
	Cochin	LECER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	TENON	OLIVIER (Cl.)

MM.

CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE & ORTHOPEDIQUE	FEVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPEDIQUE & REPARATRICE (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE (Laennec)	MATHEY (J.)
CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pitié)	DECOURT (J.)
CLINIQUE DE GENETIQUE MEDICALE (Enfants Malades)	LAMY (M.)
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
CLINIQUE DES MALADIES CUTANEES & SYPHILITIQUES (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE (Sainte Anne)	DELAY (J.)
CLINIQUE DES MALADIES METABOLIQUES (Necker)	HAMBURGER (J.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG (Broussais)	MARCHAL (G.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
CLINIQUES MEDICALES Boucicaut	LENEGRE (J.)
Broussais	SOULIE (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Laribosière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
CLINIQUE MEDICALE D'HYDROLOGIE THERAPEUTIQUE & CLIMATOLOGIE (Bichat)	DEBRAY (C.)
CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE (Broussais)	GENNES (L. de)
CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE SUCRE & DES MALADIES DE LA NUTRITION (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE (Pitié)	DAVID (M.)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
CLINIQUES OBSTETRICALES. Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
CLINIQUE OBSTETRICALE & GYNECOLOGIQUE (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE (Laribosière)	AUBRY (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE & DE PUERICULTURE (Saint Vincent de Paul)	LELONG (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE SOCIALE (Enfants Malades)	MARIE (J.)

MM.

CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE (Laennec)	BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE MEDICALE ET SOCIALE (Cochin)	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE (Pitié)	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE (Vaugirard)	ROUX (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE TOXICOLOGIQUE	GAULTIER (M.)
CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE	PADOVANI (P.)
SEMEIOLOGIE MEDICALE	DOMART (A.)
SEMEIOLOGIE ET CLINIQUE CHIRURGICALE	POILLEUX (F.)
CLINIQUE UROLOGIQUE (Necker)	COUVELAIRE (R.)
HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	TURPIN (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

MEDECINE	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

ANATOMIE	MM. CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Melle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch. MM. ABELANET (R.), BUSSER (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (CH.) M. Conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
ANESTHESIOLOGIE	KERN (E.), VOURC'H (G.)
BACTERIOLOGIE	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	BAULIEU (Et.) M. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.) DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	M. PLAS (F.)
CARCINOLOGIE	MM. BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	MM. CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
ELECTRO-RADIOLOGIE	M. LEDOUX-LEBARD (G.)
HEMATOLOGIE	MM. BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.) , DUHAMEL (G.)
HISTOLOGIE	MM. COUJARD (H.) Pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
HYDROLOGIE	MM. BESANCON (F.), CORNET (A.)
HYGIENE	MM. BOYER (J.) Pr. s. ch., BLANCHER (G.), Mme CORRE-HURST (L.) M. SAPIN-JALOUSTRE (H.)
MALADIES INFECTIEUSES	MM. BASTIN (R.), DUPONT (V.)
MEDECINE LEGALE	MM. DEROBERT (L.) Pr. s. ch. FOURNIER (E.), GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	M. ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	M. PERTUISET (B.)
OBSTETRIQUE	MM. GRANJON (A.), HERVET (E.),LE LORIER (G.) LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (G.), THOYER-ROZAT (J.).
OPHTALMOLOGIE	MM. BREGEAT (P.), DUBOIS (A), SARAUX(H.)
ORTHOPEDIE	MM. JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	MM. DEBAIN (J.), PIALOUX (P.),
PARASITOLOGIE	MM. GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MM. BARCAT (J.), BINET (J.P.), CAUCHOIX(J.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.L.), DUBOST (Ch.),DUBOST (Cl.),FAUREL (J.), FLABEAU (F.),GARBAY (M.), GARNIER (H.), de GAUDART d'ALLAINES (Cl.),GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN(D.) PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	SCHNEIDER (J.)

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	MM. BENHAMOU (J.P.), BERTHAUX (P.), BOIVIN (P.), CROSNIER (J.), HARTMANN (L.) LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MM. AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.), CONTAMIN (F COURY (C.), ETIENNE (J.P.), FREZAL (J.), FRITEL (D.), HENNEQUET (A.), HIMBERT (E. HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R. MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.
PEDIATRIE-PUERICULTURE	MM. JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.), LEPERCQ (MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSK ROSSIER (A.), VIALATTE (J.) (C.
PHARMACOLOGIE	MM. BOISSIER (J.), LECHAT (P.),
PHYSIOLOGIE	MM. BARRES (G.), DEJOURS (P.), DURAND (J.) GIRARD, M. Conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.).
PHYSIQUE MEDICALE	MM. CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.) M. Conf. Pr. s. ch., GREMY (F.), M. Conf. MILHAUD (G.), PELLERIN (P.), ROUCAYROL (J. Cl.), TUBIANA (M.), M. Conf.
PNEUMO-PHTISIOLOGIE	MM. KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	M. PICHOT (P.)
PSYCHIATRIE INFANTILE	MM. DENIKER (P.), DUCHE (D.), FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J.)
RHUMATOLOGIE	M. DELBARRE (F.)
STOMATOLOGIE	M. CERNEA (P.) Mme A. CHAPUT, M. Conf. Agr., M. GRELLET
THERAPEUTIQUE	MM. CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.)
UROLOGIE	MM. AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

ANATOMIE	M. J. DEBEYRE
CLINIQUE CHIRURGICALE	MM. ABOULKER (P.) AMELINE (A.) Pr. s. ch., VERNE (J.M.)
CLINIQUE MEDICALE	MM. PERRAULT (M.), RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
CLINIQUE OBSTETRICALE	MM. GRASSET (J.), MAYER (M.)
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	MM. DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	M. MADURO (R.)
CLINIQUE PEDIATRIQUE & PUERICULTURE	M. R. LAPLANE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE	M. H. BARUK
CLINIQUE UROLOGIQUE	M. R. KUSS

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

BACTERIOLOGIE	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE :

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principale	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FILLE

A MON FRERE

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur André DOMART

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Séméiologie Médicale

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur René ARBELTIER

Médecin de l'Hôpital de Coulommiers

Qui nous a inspiré ce travail et dont nous apprécions les grandes qualités humaines et l'excellence de la science médicale.

A Monsieur le Docteur Jean DEVAUX

Médecin de l'Hôpital de Coulommiers

Dont nous apprécions quotidiennement
les éminentes qualités de clinicien.

INTRODUCTION

Nul n'ignore l'importance prise ces dernières années par l'ETHIONAMIDE ou 1314 TH (1) comme tuberculostatique majeur dans la lutte antituberculeuse.

D'abord utilisé dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, l'éthionamide a vu son domaine d'application s'élargir peu à peu.

Il nous a semblé intéressant d'utiliser ce médicament dans le traitement de la tuberculose intestinale, ce qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été fait.

Etant donné la rareté actuelle de cette localisation, nous ne présentons qu'une observation, mais la malade, après le recul d'une année, est considérée comme guérie. Elle fut traitée par l'association Streptomycine-1314 TH et a parfaitement supporté par la voie orale ce dernier médicament.

Ceci nousamènera à faire le point de la tolérance digestive de l'éthionamide administrée par la voie orale.

(1) - Spécialité sous le nom de TRECATOR.

GENERALITES

L'éthionamide ou 1314 TH apparaît chronologiquement comme le quatrième grand médicament antituberculeux. Son efficacité, tant sur les bacilles de Koch résistants aux antibiotiques antituberculeux habituels que sur ceux qui y sont sensibles, est particulièrement précieuse.

C'est en 1956 que LIBERMAN, RIST et GRUMBACH ont synthétisé l'éthionamide. L'étude clinique , commencée par le Professeur BROUET et ses collaborateurs dans la tuberculose pulmonaire, a confirmé en thérapeutique humaine sa valeur. Peu à peu, étant donné les succès enregistrés, le champ d'application du médicament s'élargit et nombre d'indications nouvelles sont posées. Parallèlement, ses inconvénients se font jour, le mode d'administration et la posologie s'adaptent et se précisent.

L'éthionamide ou 1314 TH est le thiamide de l'acide α éthylisonicotinique. C'est un dérivé de la pyridine comme l'isoniazide mais c'est un corps pur doué d'une personnalité propre. Nous étudierons son activité et sa toxicité.

In vitro, l'étude de l'activité de l'éthionamide montre qu'elle est sensiblement dix fois moins intense que celle de l'isoniazide et à peu près la même que celle de la streptomycine. Son activité bactériostatique vis-à-vis des différents bacilles tuberculeux se manifeste à des concentrations égales ou supérieures à 0,5 γ par cm3.

Chez la souris, on a montré que la dose de 12 mg. par kilogramme donne les mêmes résultats que 1,2 mg. d'isoniazide ou que 100 mg. de streptomycine. Chez elle, l'éthionamide est donc dix fois moins actif que l'isoniazide et dix fois plus actif que la streptomycine.

La technique de la culture des monocytes infectés par le bacille tuberculeux a permis de préciser qu'une concentration descendant jusqu'à 0,1 γ /cm3 d'éthionamide empêche la multiplication des bactéries pendant 24 heures, tandis qu'une concentration égale ou supérieure à 0,5 γ /cm3 empêche toute multiplication des bacilles pendant la durée de l'expérience, soit 96 heures.

Chez l'homme, l'éthionamide passe aisément dans le sang après administration buccale et s'y trouve à une concentration efficace puisqu'après la prise de 0,500 g. d'éthionamide par cette voie les concentrations sanguines obtenues sont de :
12 γ /cm3 à la 3ème heure,
6 γ / cm3 à la 6ème heure,
3 γ / cm3 à la 9ème heure,

La répartition des prises permet d'obtenir toute la journée une concentration sanguine efficace. L'administration rectale du médicament, malgré les irrégularités d'absorption, permettrait d'obtenir des concentrations sanguines efficaces également par la répartition des prises.

L'étude de la toxicité aiguë de l'éthionamide l'a montré 5 fois plus faible que celle de l'isoniazide : 1 g./kg. contre 0,200 g./kg., mais deux fois plus forte que celle de la streptomycine.

La toxicité chronique est très faible et des doses de 250 mg./kg et par jour pendant un mois ont été parfaitement tolérées.

Ainsi, l'éthionamide apparaît , dans le domaine de la lutte antituberculeuse, comme une grande acquisition : concentrations sanguines efficaces obtenues aux doses habituellemant employées de 0,50 à 1 g. par jour, réparties en plusieurs fois dans la journée, toxicité aiguë difficilement envisageable en thérapeutique humaine, toxicité chronique très faible.

D'abord utilisé par le Professeur BROUET dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, l'éthionamide a été utilisé toujours avec le même succès dans le traitement d'autres localisations. tuberculeuses :

. méningite tuberculeuse,
. tuberculose urinaire,
. tuberculose ganglionnaire et
. primo-infection de l'enfant.

Il nous a paru intéressant d'étendre encore le champ d'application de l'éthionamide en traitantdes tuberculoses intestinales.

Malheureusement, cette localisation devenant rare, dans notre secteur nous ne pourrons décrire qu'un cas, mais riche en enseignements.

L'ETHIONAMIDE
DANS UN CAS DE
TUBERCULOSE INTESTINALE

- Madame T... 49 ans -

Entre dans le service de médecine générale de l'Hôpital de Coulommiers, cachectique au début d'octobre 1960. Ménopausée depuis cinq années, elle présente, dans ses antécédents, une tuberculose pulmonaire contractée à l'âge de 16 ans et traitée à domicile huit mois par l'actuel médecin-chef.

L'histoire de la maladie semble remonter au mois de Juillet 1960, soit trois mois au moins avant son hospitalisation : la malade est dégoûtée de tout, pleure sans motifs, a de moins en moins d'appétit, est insomnique, maigrit et se sent de plus en plus fatiguée. Elle consulte plusieurs médecins successivement sans s'attacher à aucun et commence plusieurs traitements qui ne la guérissent pas. Quinze jours avant son entrée à l'Hôpital, apparaît une diarrhée qui va rapidement épuiser la malade : trois à cinq selles quotidiennes, liquides, quelquefois teintées de sang. L'anorexie s'accentue, l'état général décline, la malade se sent fièvreuse mais ne prend pas sa température.

A l'examen d'entrée, la maigreur, la pâleur et la faiblesse de cette femme frappent. Elle est cachectique, se tient à peine debout avec une aide. Il n'est pas question de la peser. Sa température est entre 38 et 39°. Sa tension artérielle est à 9-7.

Etant donné cette histoire digestive, nous examinons l'abdomen de notre malade et nous mettons en évidence une masse de l'hypochondre droit descendant au-delà de l'ombilic, prenant le contact lombaire et qui peut fairepenser soit à un

gros rein, soit à un gros foie.

Les antécédents de la malade étant connus, nous percutons et auscultons avec soin ses poumons et nous n'y trouvons rien d'anormal. Un contrôle radiologique est demandé d'urgence et montre seulement des calcifications ganglionnaires gauches et parahilaires droites, mais autant que peuvent le montrer des images radiologiques, tout est ancien, cicatriciel. La bacilloscopie pratiquée se montre négative.

On note qu'il existe un fin tremblement des extrémités, quelques cauchemars, mais la malade affirme énergiquement ne pas boire.

Le reste de l'examen clinique ne révèle rien de spécial. L'examen gynécologique en particulier est normal.

En définitive, le problème posé porte sur une grave atteinte de l'état général, avec troubles digestifs; diarrhée profuse exténuant la malade et gros foie vraisemblable, le tout chez une ancienne tuberculeuse pulmonaire.

La numération globulaire et la formule sanguine confirment la notion d'atteinte organique profonde, anémie isochrome à 2.200.000 hématies, leucopénie à 3.600 leucocytes, la formule étant pratiquement normale. Le bilan hépatique se montre perturbé :

- cholestérol total : 1,30 g.
- cholestérol estérifié : 0,65 g.
- rapport cholestérol estérifié/cholestérol total : 0,50
- test de Kunkel au phénol : 75 U.V.
- test de Hanger à la céphaline : +
- test de Gros au chlorure mercurique : 1,4 cm3,
- le taux de prothrombine est à 35 %,
- la vitesse de sédimentation globulaire est à 25-58-125.

Les urines sont normales. Il n'y a pas de parasites dans les selles.

Devant un tel tableau, un traitement d'attente est institué : pénicilline, extrait de foie, protéolysat en perfusion. Malgré lui, la température continue d'osciller entre 38 et 39°.

On pense à la fièvre typhoïde, aux différentes formes de dysentérie bacillaire, mais les hémocultures sont négatives, les coprocultures aussi, le sérodiagnostic de Widal est négatif.

On ajoute au traitement déjà mis en oeuvre de la Terramycine, on passe du sang, on donne des corticoïdes en perfusion tant l'état de la malade est mauvais.

On poursuit parallèlement les investigations : le culot urinaire est normal, une urographie intra-veineuse montre deux reins qui fonctionnent normalement. La grosse masse abdominale prenant le contact lombaire n'est donc pas d'origine rénale et semble devoir être une hépatomégalie. Un transit digestif complet est demandé et objective une niche du bulbe duodénal vue de face, muette cliniquement.

La diarrhée, qui continue, est de type lientérique et l'examen direct montre que de nombreux globules de graisse ne sont pas digérés, les fibres musculaires et les grains d'amidon l'étant normalement.

Puis, on apprend que le laboratoire ne recherche pas systématiquement le bacille de Koch dans les selles. On le lui demande donc expressément et nous avons la surprise d'obtenir une réponse enfin positive : présence de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants dans les selles ; l'inoculation au cobaye confirmera que le bacille est bien tuberculeux.

Un lavement baryté est alors demandé qui montre des segments d'anses iléales sténosés, alternant avec d'autres segments fortement dilatés et un bas-fond coecal jamais parfaitement rempli, deux clichés montrant un aspect légèrement lacunaire de cette région. Donc, pas d'image typique de tuberculose iléo-coecale, mais des lésions inflammatoires du colon droit et de l'iléon.

Ainsi, si cliniquement nous avons à traiter une tuberculose intestinale, la radiologie nous met en présence de deux lésions digestives :

1.- un ulcère du bulbe duodénal,

2.- des lésions inflammatoires du colon droit.

Nous ne discuterons pas pour savoir si l'ulcère du duodénum de notre malade est tuberculeux. Celui-ci est rare et R. PICARD et J.-P. KERNEIS n'en ont relevé que 5 observations dans la littérature médicale mondiale, dont 4 américaines et une française, celle de ALBOT, LE CANUET et LEGRAND. Le diagnostic avait été fait sur l'histologie et notre malade n'a d'ailleurs pas été opérée.

Nous admettrons que les bacilles tuberculeux de notre malade sont d'origine iléo-coecale et que son ulcère du duodénum était préexistant à la maladie actuelle.

Si on ne veut l'admettre, notre malade est encore plus intéressante, mais il ne nous est pas possible de prouver la nature tuberculeuse de son ulcère ... De toute façon, nous avons à soigner une tuberculose intestinale nettement caractérisée, quel que soit le niveau d'émission des bacilles.

Le diagnostic étant établi, la streptomycine est prescrite à la dose de 1 g. par jour , en injection intra-musculaire. Le syndrome diarrhéique s'améliore rapidement, mais on note la persistance d'un fébricule tenace autour de 38°. Les corticoïdes administrés maintenant par voie buccale ne semblent pas avoir l'effet attendu. Et même un matin, c'est 39,6° de température qu'accuse notre malade : il y a dix jours que celle-ci reçoit de la streptomycine.

L'examen général et, en particulier, pulmonaire ne révèle rien que l'on ne connaisse déjà, mais un nouveau cliché pulmonaire pratiqué montre, outre les séquelles anciennes, une opacité fusiforme homogène, correspondant à un épanchement inter-lobaire droit.

C'est alors qu'est associé, par la bouche, dans un esprit pervers, l'éthionamide dont on connaît la tolérance délicate par cette voie, mais dont on se dit que le contact direct avec les lésions ne pourrait qu'être profitable à la malade. On l'administre progressivement par paliers jusqu'à la dose quotidienne de quatre comprimés de 250 mg.

Le résultat est remarquable sur la fièvre qui tombe en huit jours et qui durait depuis, vraisemblablement, plus d'un mois et demi. Depuis, et ce définitivement, la malade est restée apyrétique.

L'épanchement interlobaire droit disparaît en dix jours sans séquelles. Les selles restent normales. L'appétit revient et devient vite impérieux.

L'état général se remonte parallèlement : les bacilles de Koch disparaissent des selles au bout d'un mois, le poids, inférieur à 40 kg. à l'entrée, augmente et est à 46 kg. au bout d'un mois et demi de traitement.

La vitesse de sédimentation est à 16 à la première heure après deux mois de traitement. Celle-ci était relativement basse lors de l'admission de la malade cachectique et épuisée. Elle était à 25 mm. à la première heure mais, quarante jours après son entrée, alors que son état général est déjà bien amélioré, elle est à 72 à la première heure.

Après deux mois de traitement dans le service, la malade est envoyée en cure sanatoriale où à son entrée, elle ne présente aucun trouble digestif, sa radiographie pulmonaire est inchangée. Elle poursuit le traitement institué : streptomycine intramusculaire et éthionamide per os pendant quatre mois encore. Son état général achève de se transformer : neuf mois après le début de son traitement, elle pèse cinquante kilos et n'a aucun trouble digestif. La malade est considérée comme guérie.

Depuis, pas de rechute et notre recul d'observation est maintenant de dix-huit mois.

TOLERANCE DIGESTIVE DE L'ETHIONAMIDE

On sait que l'administration orale de l'éthionamide est diversement supportée, certains malades accusent des symptômes variés d'intolérance digestive. Dans quelques cas, il est nécessaire d'interrompre partiellement ou totalement la prise orale du médicament et de compléter ou de remplacer cette voie par la voie rectale, généralement mieux supportée.

Les divers troubles digestifs rattachés à la prise orale de l'éthionamide sont :

- brûlure épigastrique,
- nausée,
- vomissements,
- anorexie,
- diarrhée

MOLINA a même noté une perforation d'ulcère chez un malade porteur d'un ulcère gastro-duodénal.

Il faut noter qu'à l'opposé bon nombre de malades tolèrent parfaitement le médicament. GERNEZ-RIEUX a pu soigner deux malades gastrectomisés sans incident. COLAS a observé un malade ulcéreux qui n'a pas présenté de réveil d'ulcère. Notre malade, porteuse d'un ulcère du bulbe duodénal, a également très bien supporté le médicament administré par voie orale.

- Quel pourcentage de malades présente des troubles digestifs d'intolérance après prise orale du médicament ?

C'est ce que nous allons voir maintenant .

COHEN et ses collaborateurs, dans un travail publié en 1959, avaient noté une proportion de 67 % de troubles digestifs chez des malades prenant par la bouche l'éthionamide.

BROCARD, à la même époque, n'en avait noté que 25 %.

Le Professeur BROUET admettait, toujours en 1959; 50 % de troubles digestifs.

SCHERDING notait 33 % de troubles digestifs, 15 % de ceux-ci n'ont pu, malgré un traitement symptomatique, la psychothérapie ou de brèves interruptions du traitement , continuer le traitement en cours.

RIST, en 1960, estime à 10 % le nombre de malades intolérants à l'administration orale du médicament et entraînant la suppression complète de cette voie d'administration au profit de la voie rectale mieux supportée.

COLAS a noté , en 1960, 44 % d'intolérance digestive.

SOMMER a étudié le comportement de malades soumis à des doses données de 1314 TH pendant deux semaines. La dose de 500 mg. par la bouche étant généralement bien supportée, les doses de 750 mg. à 1 gramme entraînant fréquemment nausées, vomissements principalement, incidents non atténués par l'utilisation d'une posologie progressive.

Le Professeur GERNEZ-RIEUX n'a pu, chez 83 malades; continuer l'administration orale du médicament chez 5 malades, soit 6 % du total. Dans ce dernier exemple, la voie rectale a pu permettre également la poursuite du traitement.

GOURION , chez des sujets âgés, n'a pas noté de troubles digestifs majeurs, mais a pu montrer que les troubles mineurs rencontrés étaient atténués par l'utilisation d'une posologie progressive.

ROUTIER a noté 53 malades sur 78 qui se plaignaient de troubles digestifs. Le Sorbitol a fait disparaître ces troubles. Seuls 9 malades furent intolérants totalement, soit 11,5 %.

Le Professeur MACQUET, traitant 54 tuberculoses urinaires diverses, n'a jamais été obligé d'interrompre totalement l'administration orale du 1314 TH. Il la complétait alors par l'administration rectale.

Chez les enfants, la tolérance au médicament par voie orale semble être remarquable.

BURGHARD, chez 77 enfants traités, n'a pas observé de troubles digestifs nécessitant l'arrêt du traitement. La posologie de 15 à 20 mg. par kilogramme a pu être poursuivie plusieurs mois sans incident grave.

Ainsi il apparaît que si l'enfant semble bien supporter les prises orales d'éthionamide, l'adulte , dans une proportion de 25 à 70 % des malades traités, présente des signes d'intolérance digestive. Chez une grande partie de ces malades, il est possible de continuer le traitement par la même voie grâce à certains artifices, comme nous le verrons. Chez l'autre partie, que l'on peut évaluer à environ 6 à 10 %, il n'est pas possible de poursuivre le traitement buccal. Et même cette proportion se réduirait à 2 % des cas environ pour le Docteur JANCIK et certains auteurs, dont le Professeur MACQUET, n'ont jamais été obligés d'interrompre totalement l'administration orale d'éthionamide, mais seulement d'en diminuer les doses.

- Quels moyens avons-nous pour accroître la tolérance digestive à l'éthionamide administré per os chez l'adulte ?

Préventivement, on conseille l'utilisation d'une posologie progressive, l'organisme semblant s'habituer et s'adapter à la dose thérapeutique efficace.

La psychothérapie est également importante à considérer ; il faut persuader le malade de l'efficacité de l'éthionamide, lui dire les bons résultats obtenus grâce à lui, lui montrer l'intérêt qu'il a à le prendre s'il veut guérir. Parfois, même, la notion du prix élevé du médicament peut être convaincante et l'on a vu des troubles digestifs d'intolérance disparaître comme par enchantement chez un groupe de malades, l'un d'entre eux ayant découvert fortuitement son prix sur l'étiquette du flacon.

Plus symptomatique est l'emploi de pansements gastro-intestinaux, d'atropine, d'anti-émétique, de chlorpromazine, de Sorbitol. Certains auteurs ont même conseillé d'utiliser les corticoïdes per os pendant quelques jours au début du traitement.

Ces différents artifices ou traitements permettent à nombre de malades de poursuivre dans de bonnes conditions leur traitement.

Quand on doit abandonner partiellement ou totalement la prise orale d'éthionamide, tous les moyens que l'on vient d'exposer ayant échoué, on se doit d'essayer l'administration rectale en général mieux tolérée. Le malade peut ainsi, dans un très grand nombre de cas, poursuivre son traitement.

CONCLUSIONS

Nous, avons, dans les pages qui précèdent, rapporté l'observation d'un cas de tuberculose intestinale, Nous avions été tenté d'utiliser l'éthionamide ou 1314 TH dans son traitement, étant donné les bons résultats que nous avions obtenus avec ce même médicament dans le traitement d'une tuberculose urinaire au début de l'année 1960.

L'adjonction orale de l'éthionamide à la thérapeutique déjà mise en oeuvre dans le cas précis a permis :

1.- de normaliser en huit jours la température de la malade, température qui durait depuis au moins un mois et demi, ce que n'avaient pu produire la streptomycine associée aux corticoïdes en perfusion ;

2.- de faire disparaître en dix jours une complication pleurale apparue sous ce même traitement ;

3.- d'exciter l'appétit de notre malade d'une façon extraordinaire - celle-ci devenant véritablement boulimique - et de transformer complètement et rapidement son état général ;

4.- de faire disparaître les bacilles de Koch des selles en un mois.

De plus, il faut noter la très bonne tolérance de notre malade, porteuse d'un ulcère du duodénum, à l'éthionamide administré par voie buccale, puisqu'à aucun moment ne sont apparus de troubles digestifs et ce pendant toute la durée du traitement, soit six mois, à raison de quatre comprimés de 250 mg. quotidiens.

Ces différentes raisons nous permettent de proposer l'administration orale de l'éthionamide ou 1314 TH dans le traitement de la tuberculose intestinale, conjointement, comme il est de règle, à un ou deux autres tuberculostatiques.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. R O C H E

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de PARIS

L. B I N E T

Le Président
de la Thèse :

A. D O M A R T

BIBLIOGRAPHIE

ALBOT G., DELAHAYE A., LE CANUET R., LEGRAND M.

Ulcère tuberculeux de la première partie du duodénum

Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 1941, 34, 727.

BASILICO F., BERLOCO N. et GRASSI C.

Activité antituberculeuse de l'éthylisothianide dans la culture des monocytes.

Atti Soc. Lombarde Sci. Med. Biol. 14 n° 3, 1959.

BROUET G.

Thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique (1314 TH). Etudes cliniques.

Bull. Union Internat. Tuberc. 28, n° 3-4-228,1958.

BROUET G.

L'alpha éthylthioisonicotinamide. Résultats cliniques

15ème conférence internat. de la tuberculose. Istambul 1959 in Bulletin de l'union internat. contre la tuberculose 29, n° 3-577, Juil-Oct.1959.

BURGHARD G. , MACKEN J. et PATE M.

L'éthionamide dans le traitement de la tuberculose infantile .

Sté de Pédiatrie de l'Est et du Nord 8 Oct.1960 in Presse Méd. 68, n° 54-2 108, 3 déc. 1960.

CHERNOUK M.A., BREGER M.A. et BALLU I.R.

Etude de l'activité bactériostatique et chimiothérapique du produit antituberculeux 1314 TH et de son chlorhydrate.

Bull. Biol. M éd. exp. As. Sc. Med. U.R.S.S. 10, 34, 1958.

COHEN R. et Coll.

Etude à court terme des traitements par le 1314 TH

La Fondation "Sanatorium des Etudiants" et le Dispensaire Guy Renard. Rev. Tuberc. 23, n° 2-3-185- 1959.

COLAS A.

Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'éthionamide.

Thèse de médecine Lyon 1960.

Colloque dirigé par CANETTI C. aux Journées de Laënnec 1959

Aspect pratique du problème de la résistance du bacille de Koch aux médications antibacillaires.

In Le Poumon et le coeur 15, n° 10 1035, Déc.1959.

GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A., FOURNIER P. et MACQUET U.

Notre expérience du 1314 TH (Trécator) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Lille médical 5 n° 1 P. th. 53 Janvier 1960.

GOURION P.Y.

L'éthionamide. Son utilisation vis-à-vis des tuberculoses isoniazido-résistantes.

Thèse de médecine Paris 1960.

GRUMBACH F., RIST N., LIBERMAN D., MOYEUX M., CALS S., CLAVEL S.

Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau.

C.R. Ac. Sc. 242-2-187-1956.

JANEIK E.

Traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des bacilles résistants aux trois médicaments majeurs.

Symposium tenu à Paris le 8 Sept. 1960
In Bulletin de l'Union Internat. contre la tuberculose 31 n° 1, 3-71 Juillet 1961.

LAZARD, LAFFONT, DUPLAN, SERFATI

A propos de 28 cas de tuberculose pulmonaire chronique traités par l'éthionamide en association .

Journal de pneumo-phtisiologie de l'Afrique du Nord 9 n° 1-33- 1960.

MACQUET P.

Comment doit-on concevoir le traitement médical de la tuberculose urinaire ?

Lille Médical 5 n° 12 - 941 - 1960.

PICARD R. et KERTEIS J.-P.

Tuberculose gastrique

Encyclopédie médico-chirurgicale. Estomac p.9024 A 10.

RIST N.

Etude expérimentale d'un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique.

Atti della Lombardo Societa di Sc. med.biol.11-388-1956.

RIST N., GRUMBACH F., LIBERMAN D., MOYEUX M., CALS S. et CLAVEL S.

Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniazido-résistants : le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique. Etude éxpérimentale.

Sté Franç. de la tuberculose 8 Mars 1958 in Rev. Tub. 22 - n° 2-3 - 278 1958.

RIST N.

Le thioamide de l'acide ethyl isonicotinique (1314 TH).

Bull. Union Internat. Tuberc. 28 - n° 3-4 220, 1958.

RIST N.

Le thioamide alpha-ethyl-isonicotinique (1314 TH) Etude expérimentale.

15ème conférence internat. de la tuberculose. Istanbul 11-19 Sept.1959 in Bull. de l'Union Internat. contre la tuberculose 29, n° 3 571. Juil-Oct.1959.

RIST N.

L'activité antituberculeuse de l'éthionamide. Etude expérimentale et clinique. Advances in tuberculosis research 10-1960 Edit. S. KARGER Bâle New-York.

ROUTIER J., LE CAM J., MARTIN J. et CERATI P.

Amélioration de la tolérance digestive à l'éthionamide par l'administration simultanée de Sorbitol

Sté de Pneumo-phtisiologie du Sud-Est 29 Mars 1960.

SCHERDING J.-P.

Communication sur l'utilisation d'un nouvel antituberculeux le 1314 TH.

Sté Méd. de Poissy, plateau d'Assy.15 Nov.1958 in Bull. Mem. Soc. Med. Passy 25, n° 45-13-1959.

SOMMER A.R.

Le 2-ethyl isothionicotinamide (1314) dans la tuberculose pulmonaire : essai contrôlé de tolérance du produit.

Tuberc. 40-457-1959.

TRUC E., SCHILLIRO R., DION

Le 1314 TH et tuberculose urinaire.

Presse Méd. 69, n° 1-18, 7 Janv. 1961.

VERAN P., MOIGNETEAU C., TRICHEREAU R., RIST N., TOSTIVINT Y. GUENEGO A., BLAIN A.

Indication et place dans le traitement de la tuberculose pulmonaire d'un nouveau médicament antituberculeux, le 1314 TH ou éthionamide (Trecator).

Ouest Méd. 13 n° 10-393-25, mai 1960